

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

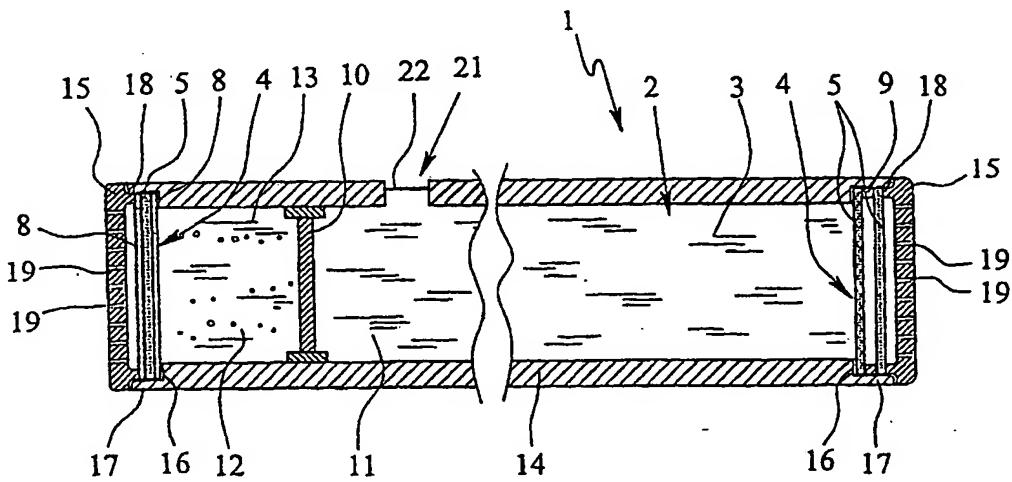


(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48660
A61M 31/00		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01287	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)	
(30) Prioritätsdaten: 199 07 006.7 18. Februar 1999 (18.02.99) DE 199 10 188.4 9. März 1999 (09.03.99) DE 199 48 783.9 8. Oktober 1999 (08.10.99) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AL-COVE SURFACES GMBH [DE/DE]; Altendorfer Strasse 3, D-45127 Essen (DE).	
(72) Erfinder; und 5) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDAU, Wolfgang [DE/DE]; Platanenweg 7, D-48161 Münster (DE). FISCHER, Alfons [DE/DE]; Fischlaker Höfe 56, D-45239 Essen (DE). SAWITOWSKI, Thomas [DE/DE]; Isenbergstrasse 43, D-45130 Essen (DE). SCHMID, Günter [DE/DE]; Klippe 39 b, D-42555 Velbert (DE).	
(74) Anwälte: GESTHUYSEN, Hans, Dieter usw.; Postfach 10 13 54, D-45013 Essen (DE).	

(54) Titel: IMPLANT

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT



(57) Abstract

The invention relates to an implant with a holding area for a therapeutic agent which can pass out through a permeation element. According to the invention, the permeation element is configured as an open-pored diffusion element whose pore walls are chemically modified in order to control the diffusion. This ensures accurate dosage.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Implantat mit einem Aufnahmerraum für ein therapeutisches Mittel vorgeschlagen, das durch ein Durchlasselement aus dem Aufnahmerraum entweichen kann. Zur genauen Dosierung wird als Durchlasselement ein offenporiges Diffusionselement vorgeschlagen, wobei die Porenwandungen zur Steuerung der Diffusion chemisch modifiziert sind.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### **Implantat**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

5

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element zu verstehen, das beispielsweise ausschließlich therapeutische Funktionen aber auch Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

10

15

Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind hier insbesondere Arzneimittel bzw. Pharmazeutika einerseits und Heilmittel und sonstige, dem menschlichen oder tierischen Körper zuzuführende Stoffe andererseits zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP – A – 0 875 218 genannten, dort als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

20

25

30

Aus der den nächstliegenden Stand der Technik bildenden DE – C – 197 04 497 ist eine implantierbare Infusionspumpe bekannt, bei der ein Arzneimittel mittels eines Treibmittels aus einem Aufnahmerraum ausgetrieben und über einen Katheter an den Körper abgegeben wird. Zwischen dem Aufnahmerraum und dem Katheter ist eine Drosselstrecke vorgesehen. Die Drosselstrecke ist durch eine Perfusionsplatte gebildet, die mit einer Vielzahl von Bohrungen in der Größenordnung von 1 µm versehen ist. Die Bohrungen sind mittels Laserstrahl in die beispielsweise aus Keramik bestehende Perfusionsplatte eingebracht.

35

Bei der bekannten Infusionspumpe strömt das Arzneimittel aufgrund des von dem Treibmittel verursachten Drucks durch die Bohrungen der Perfusionsplatte in den sich anschließenden Katheter. Die Perfusionsplatte wirkt hier als

Drosselstelle, d. h. die pro Zeiteinheit durchströmende Menge an Arzneimittel hängt von dem Druck des Treibmittels und den fluidischen Eigenschaften des Arzneimittels ab. Bei dieser Durchströmung der Perfusionsplatte beschränkt sich die Wechselwirkung zwischen den Bohrungen der Perfusionsplatte und dem ausgetriebenen Arzneimittel auf die Drosselwirkung der Bohrungen, also auf einen strömungsmäßigen, quasi mechanischen Einfluß. Hierbei ist nachteilig, daß die pro Zeiteinheit abgegebene bzw. durchströmende Menge an Arzneimittel von dem durch das Treibmittel bewirkten Druck abhängt, so daß oftmals unvermeidliche Druckänderungen zu ungewollten Schwankungen der Abgabegeschwindigkeit führen. Weiterhin besteht der Nachteil, daß sich die Bohrungen der Perfusionsplatte bzw. sonstiger Drosseln durch Ablagerung von eingedrungenen Stoffen zumindest teilweise zusetzen können. Dies führt zu einer unerwünschten und undefinierten Änderung der Drosselwirkung und damit zu einer ungewünschten Beeinflussung der pro Zeiteinheit abgegebenen bzw. durchströmenden Menge an Arzneimittel.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat bereitzustellen, das eine insbesondere auch bei kleinsten Mengen sehr genaue, vorzugsweise druckunabhängige Abgabe eines therapeutischen Mittels bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels pro Zeiteinheit ermöglicht, wobei insbesondere das Problem der Ablagerung von Stoffen zumindest weitestgehend ausgeschlossen ist.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Eine grundlegende Idee der vorliegenden Erfindung liegt darin, ein Diffusionselement mit offenen Poren vorzusehen, so daß nur eine Diffusion, jedoch keine freie Strömung ermöglicht wird, und/oder eine chemische Modifizierung von Porenwandungen vorzusehen, so daß eine vorzugsweise selektive Wechselwirkung hinsichtlich des Durchtritts mit einem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreicht wird. So kann eine zumindest weitgehende Unabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge von dem auf das therapeutische Mittel wirkenden Druck erreicht werden. Folglich wird eine genauere Dosierung möglich, ins-

besondere bei geringen Abgabemengen. Weiterhin wird ein Zusetzen bzw. Verstopfen des Durchlaßelements bei der erfindungsgemäßen Ausgestaltung zumindest weitestgehend ausgeschlossen.

5 Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung weisen die Poren des Durchlaßelements im Mittel einen Durchmesser von 20 nm bis 250 nm auf. Bei dieser Porengröße ist eine freie Durchströmung der Poren zumindest weitestgehend ausgeschlossen, so daß sich die gewünschte Druckabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge einstellt. Zudem schließt diese Porengröße 10 einen Eintritt von körpereigenen Stoffen, wie Proteinen, in die Poren und damit in das Implantat aus.

15 Zur chemischen Modifizierung können die Wandungen der Poren des Durchlaßelements beispielsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen versehen sein. So kann erreicht werden, daß beispielsweise nur das therapeutische Mittel 20 oder nur ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels durch die Poren hindurchtreten kann, so daß eine selektive Wechselwirkung zwischen den chemisch modifizierten Porenwandungen und dem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreichbar ist. Diese selektive Wechselwirkung kann ein ungewolltes Zusetzen bzw. Verstopfen der Poren verhindern.

25 Vorzugsweise ist das Durchlaßelement des vorschlagsgemäßen Implantats im wesentlichen aus Metallocid und/oder keramischem Material hergestellt. Eine sehr einfache Herstellung und Ausbildung von hochgradig gleichförmigen Poren im Durchlaßelement wird vorzugsweise durch eine künstliche, insbesondere elektrolytische, Oxidierung (Anodisierung), insbesondere von Aluminium, ermöglicht. Grundsätzlich eignen sich hierfür alle sogenannten Ventilmetallocide, wie Aluminium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/oder Titanoxid, 30 sowie Magnesiumoxid.

35 Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Poren und die Flächendichte der Poren, d. h. die Anzahl der Poren pro Fläche, variiert werden. Folglich kann die Form der Poren in weiten

5 Bereichen gesteuert werden. Insbesondere sind die Poren zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche des Durchlaßelements im wesentlichen senkrecht durch das Durchlaßelement hindurch, wobei der Querschnitt der Poren und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sein kann, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.

10 Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform zeichnet sich durch eine zweite dem Aufnahmeraum zugeordnete Durchlaßöffnung auf, in die ebenfalls ein Durchlaßelement bzw. ein beispielsweise membranartiges Trennelement eingesetzt ist, so daß durch die eine Öffnung bzw. das darin eingesetzte Durchlaßelement das therapeutische Mittel bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels hindurch aus dem Aufnahmeraum entweichen und Stoffe durch die andere Durchlaßöffnung bzw. das darin eingesetzte Durchlaß- bzw. Trennelement von außen in den Aufnahmeraum eindringen können. Diese quasi doppelte Osmose kann durch gezielte, unterschiedliche Ausbildung und/oder chemische Modifizierung der Durchlaßelemente erreicht werden. Die von außen in den Aufnahmeraum eindringenden Stoffe, wie Wasser o. dgl., können eine Volumenverringerung des therapeutischen Mittels im Aufnahmeraum ausgleichen, so daß kein den Austritt des therapeutischen Mittels aus dem Aufnahmeraum behindernder Unterdruck bzw. keine das Durchlaßelement zerstörende Druckdifferenz entsteht.

25 Bei Bedarf kann ein Wandelement zur Unterteilung des Aufnahmeraums vorgesehen sein, um eine Vermischung bzw. Verdünnung des therapeutischen Mittels durch in den Aufnahmeraum eindringende Stoffe zu vermeiden.

30 Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung eines vorschlagsgemäßen Implantats;

Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung einer Pore eines beidseitig abgestützten Durchlaßelements des Implantats gemäß Fig. 1; und

Fig. 3, 4 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxid-  
5 schicht mit Poren in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Fig. 1 zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein vorschlagsgemäßes Im-  
plantat 1. Das Implantat 1 weist im dargestellten Ausführungsbeispiel eine im  
wesentlichen zylindrische Form auf. Jedoch sind auch beliebige andere For-  
10 men, wie flache oder scheibenförmige Formen, möglich.

Das Implantat 1 weist einen Aufnahmeraum 2 zur Aufnahme eines therapeuti-  
15 schen Mittels 3 auf. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 3 wird auf die  
eingangsseitige Definition verwiesen.

15 Das Implantat weist mindestens eine Durchlaßöffnung 4 auf, die hier insbe-  
sondere im Bereich eines Endes bzw. einer Stirnseite des Implantats 1 ange-  
ordnet ist. Der Durchlaßöffnung 4 ist mindestens ein Durchlaßelement 5 zu-  
geordnet. Beim Darstellungsbeispiel sind zwei Durchlaßelemente 5 nachein-  
20 ander in die rechte, mit dem therapeutischen Mittel 3 in Kontakt stehende  
Durchlaßöffnung 4 aus Sicherheitsgründen eingesetzt, um ein ungewolltes  
bzw. unkontrolliertes Entweichen des therapeutischen Mittels aus dem Auf-  
nahmeraum 2 bei Bruch oder Beschädigung eines Durchlaßelements 5 mit Si-  
25 cherheit auszuschließen. Die beiden Durchlaßelemente 5 sind beim Ausfüh-  
rungsbeispiel identisch ausgebildet, wobei jedoch auch eine unterschiedliche  
Ausbildung in Betracht kommt.

30 Nachfolgend wird die bevorzugte Ausbildung eines Durchlaßelements 5 an-  
hand der schematischen Schnittdarstellung durch ein Durchlaßelement 5 ge-  
mäß Fig. 2 näher erläutert.

35 Das Durchlaßelement 5 ist für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens  
einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 durchlässig. Hierzu ist das  
Durchlaßelement 5 vorzugsweise offenporig ausgebildet. Fig. 2 zeigt in der  
ausschnittsweisen Schnittdarstellung eine Pore 6. Das Durchlaßelement 5

weist eine Vielzahl derartiger Poren 6 auf, durch die das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmerraum 2 hindurch nach außen treten, insbesondere nur diffundieren, kann.

5

Fig. 2 ist zu entnehmen, daß sich die Poren 6 im wesentlichen senkrecht zu der in Fig. 2 horizontal verlaufenden Haupterstreckungsebene des Durchlaßelements 5 durch dieses hindurch erstrecken. Die Poren 6 verlaufen dementsprechend im wesentlichen parallel zueinander. Insbesondere sind die Poren 10 6 im wesentlichen gleichförmig, insbesondere im wesentlichen kreiszyndrisch, ausgebildet.

Fig. 3 und 4, die elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche eines Durchlaßelements 5 bei unterschiedlicher Vergrößerung darstellen, verdeutlichen, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, 15 rohrförmigen Poren 6 sind.

Vorzugsweise beträgt die Flächendichte der Poren 6 etwa  $10^8$  bis  $10^{11}/\text{cm}^2$ . Der mittlere Poredurchmesser beträgt vorzugsweise maximal 500 nm, insbesondere 20 250 nm bis 20 nm.

Beim dargestellten Ausführungsbeispiel ist Fig. 2 zu entnehmen, daß die Poren 6 über ihre gesamte Erstreckung durch das Durchlaßelement 5 hindurch einen im wesentlichen konstanten Querschnitt aufweisen. Die Porenwandung 7 der Poren 6 bildet hier jeweils also im wesentlichen eine Zylindermanntelfläche.

Das Durchlaßelement 5 weist eine geringe Dicke von insbesondere weniger als 50  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise maximal 5  $\mu\text{m}$ , auf. Dementsprechend ergibt sich ein 30 verhältnismäßig geringer Diffusions- bzw. Durchtrittswiderstand für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3.

Das Durchlaßelement 5 besteht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus 35 Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch abgeschieden bzw. gebildet

wird. Beispielsweise wird eine Aluminiumschicht, die von einem nicht dargestellten Träger getragen ist, elektrisch oxidiert (anodisiert) und dann von dem Träger abgelöst, um das Durchlaßelement 5 zu erhalten. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Poren 6 sehr einfach durch entsprechende Einstellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

Das Material des Durchlaßelements 5 bzw. nicht oxidiertes Material, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf den nicht dargestellten Träger aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden.

Die Herstellung des Durchlaßelements 5 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des nicht dargestellten Trägers in Betracht kommen, die dann abgelöst wird.

Des weiteren ist das Material für das Durchlaßelement nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern darüber hinaus sind generell alle sogenannten Ventilmalloxide und Magnesiumoxid einsetzbar. Neben diesen Oxiden sind generell auch keramische Materialien geeignet, die im wesentlichen eine entsprechende Porenbildung aufweisen bzw. ermöglichen.

Aufgrund seiner geringen Dicke weist das Durchlaßelement 5 eine allenfalls geringe Eigenstabilität auf. Es ist daher vorzugsweise von mindestens einem, beispielsweise gitterartig ausgebildeten Halteelement 8 auf wenigstens einer Seite abgestützt. Fig. 2 zeigt eine Ausführungsalternative, bei der das Durchlaßelement 5 beidseitig von einem Halteelement 8 abgestützt ist, also zwischen zwei Halteelementen 8 gehalten ist.

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 weist das Implantat 1 eine zweite Öffnung 4 auf, die vorzugsweise am anderen, hier linken Ende bzw. gegenüberliegend der ersten Öffnung 4 angeordnet ist. Dieser zweiten Durchlaßöffnung 4 ist vorzugsweise ebenfalls ein Durchlaßelement 5 gemäß der voranstehenden Beschreibung zugeordnet. Insbesondere ist dieses Durchlaß-

element 5 auch in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt, so daß ein Stoffaustausch zwischen dem Aufnahmerraum 2 des Implantats 1 und dem das Implantat 1 umgebenden Außenraum ebenfalls nur durch das Durchlaßelement 5 hindurch möglich ist.

5

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 ist der zweiten Durchlaßöffnung 4 lediglich ein einziges Durchlaßelement 5 zugeordnet, das entsprechend der Darstellung in Fig. 2 beidseitig von Halteelementen 8 abgestützt ist.

10 Auf der anderen Seite, bei der ersten Öffnung 4 sind demgegenüber als Ausführungsalternative die zwei Durchlaßelemente 5 durch einen vorzugsweise ringförmigen Abstandhalter 9 voneinander beabstandet gehalten. Zusätzlich können nicht dargestellte Halteelemente 8 oder sonstige Stützelemente den Durchlaßelementen 5 zugeordnet sein, um eine ausreichende Abstützung der Durchlaßelemente 5, insbesondere bei mangelnder Eigenstabilität und Belastbarkeit sicherzustellen.

15

Wie Fig. 1 zu entnehmen ist, weist das Implantat 1 ein hier im wesentlichen kolbenartig ausgebildetes Wandelement 10 auf, das den Aufnahmerraum 2 in einen ersten Raumabschnitt 11 und einen zweiten Raumabschnitt 12 unterteilt, wobei der erste Raumabschnitt 11 mit der ersten bzw. einer Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht und der zweite Raumabschnitt 12 mit der zweiten bzw. einer anderen Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht. Das Wandelement 10 ist hier kolbenartig verschieblich in den Aufnahmerraum 2 eingebaut. Jedoch kommt beispielsweise auch eine membranartige oder balgartige Ausbildung des Wandelements 10 bei entsprechender Flexibilität, Beweglichkeit und/oder Verschieblichkeit in Betracht.

20 Vorzugsweise ist das therapeutische Mittel 3 nur in dem ersten Raumabschnitt 11 eingefüllt. Im zweiten Raumabschnitt 12 ist vorzugsweise ein anderes Mittel, hier als Kompensationsmittel 13 bezeichnet, enthalten. Die Funktion des Kompensationsmittels 13 wird noch im einzelnen erläutert.

25

30 Ein einfaches Ein- bzw. Befüllen des Implantats 1 bzw. des Aufnahmerraums 2 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem optional vorgesehenen Kom-

5

pensationsmittel 13 wird in bevorzugter Ausgestaltung dadurch ermöglicht, daß mindestens eine der Durchlaßöffnungen 4 zunächst noch offen ist oder geöffnet werden kann. Erst nach dem Füllen des Aufnahmerraums 2 wird dann das zugeordnete Durchlaßelement 5 in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt.

10

Insbesondere sind bei der vorgeschlagenen, aber nicht zwingenden zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 die Durchlaßöffnungen 4 im Bereich der Enden, insbesondere über den gesamten Querschnitt, eines den Aufnahmerraum 2 bildenden, hohlzylindrischen Grundkörpers 14 ausgebildet. Weiter sind den Durchlaßöffnungen 4 insbesondere zum Schutz der eingesetzten Durchlaßelemente 5 vor äußerer mechanischen Einwirkungen Schutzabdeckungen 15 zugeordnet. Bei der zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 und den stirnseitigen Durchlaßöffnungen 4 bietet sich dann eine endkappen-15 seitige Ausbildung der Schutzabdeckungen 15 besonders an.

20

Nach dem Einsetzen der Durchlaßelemente 5 und Anbringen der Schutzabdeckungen 15 am hohlzylindrischen Körpers 14 des Implantats 1 sind die zugeordneten Durchlaßelemente 5 sowie eventuelle Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen in ihren gewünschten Lagen im Bereich der Durchlaßöffnung 4 fixiert. Insbesondere ist im Bereich jeder Durchlaßöffnung 4 eine an die Innenkontur der Durchlaßöffnung 4 angepaßte, hier ringförmige Schulter 16 gebildet, an die sich ein Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser vom Grundkörper 14 zur Aufnahme des mindestens einen Durchlaßelements 5 und zugeordneter Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen anschließt. Die zugeordnete Schutzabdeckung 15 weist einen zylindrischen Ansatz 18 auf, der derart an den Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser angepaßt ist, daß der Ansatz 18 im Preßsitz in den Abschnitt 17 einsteckbar ist, so daß die Schutzabdeckung 15 vorzugsweise 25 ohne weitere Sicherungsmittel durch den Preßsitz am Grundkörper 14 quasi unlösbar angebracht ist, wobei hier der Ansatz 18 das Durchlaßelement 5 bzw. die Durchlaßelemente 5 und eventuelle Halteelemente 8 und Abstandhalter 9 und dergleichen der zugeordneten Durchlaßöffnung 4 zwischen sich 30 und der zugeordneten Schulter 16 hält und damit im Abschnitt 17 fixiert.

Es ist selbstverständlich, daß jede Durchlaßöffnung 4 auch eine von der Kreisform abweichende Umfangskontur aufweisen kann. Das zugeordnete bzw. darin eingesetzte Durchlaßelement 5 weist dann eine dementsprechend bzw. an den jeweiligen Abschnitt 17 angepaßte Außenkontur auf.

5

Die Schutzabdeckung 15 weist Durchgangsöffnungen 19 auf, die im Vergleich zu den Poren 6 einen großen Durchmesser aufweisen, so daß eine zumindest im wesentlichen ungestörte Strömung durch die Schutzabdeckung 15 hindurch möglich ist. Die Schutzabdeckungen 15 dienen nämlich neben der hier vorgesehenen Fixierung der Durchlaßelemente 5 und zugeordneter Bauteile primär einem Schutz der zugeordneten Durchlaßelemente 5 vor mechanischen Einwirkungen, die zu einer Beschädigung oder Zerstörung der relativ spröden Durchlaßelemente 5 führen könnten.

10

15

Der Grundkörper 14 und die Schutzabdeckungen 15 sind vorzugsweise aus einem körpergeeigneten Material, vorzugsweise Metall, hergestellt.

20

25

30

Nach dem Befüllen des Implantats 1 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem Kompensationsmittel 13 und nach dem Verschließen der Durchlaßöffnungen 4 durch die Durchlaßelemente 5 und deren Fixierung und Abdunklung durch die Schutzabdeckungen 15 wird das Implantat 1 implantiert. Das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 kann dann durch das mindestens eine Durchlaßelement 5, hier durch die beiden Durchlaßelemente 5 der mit dem ersten Raumabschnitt 11 in Verbindung stehenden, ersten Durchlaßöffnung 4 hindurch diffundieren und in den das Implantat 1 umgebenden, nicht dargestellten Körper durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch austreten. Die beiden Durchlaßelemente 5 der ersten Durchlaßöffnung 4 weisen hierzu Poren 6 auf, deren Porengröße und/oder deren Porenwandung 7 derart ausgebildet ist bzw. sind, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion des therapeutischen Mittels 3 oder des gewünschten Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 durch die Durchlaßelemente 5 hindurch aus dem ersten Raumabschnitt 11 des Aufnahmerraums 2 heraus auftritt.

Um die vorgenannte, vorzugsweise selektive Diffusion zu erreichen, ist die Größe der Poren 6 entsprechend angepaßt und/oder ist die Porenwandung 7 mittels in Fig. 2 angedeuteter Wechselwirkungspartner 20 entsprechend chemisch modifiziert. Die Wechselwirkungspartner 20 sind vorzugsweise auf der Porenwandung 7 zumindest bereichsweise fixiert und bewirken beispielsweise eine hydrophobe oder hydrophile Eigenschaft der Poren 6 oder wirken als funktionelle Gruppen, um vorzugsweise nur einen selektiven Durchtritt durch die Durchlaßelemente 5 zu ermöglichen, also im wesentlichen die Wirkung einer semipermeablen Membran zu erreichen.

10

Als funktionelle Gruppen kommen beispielsweise Amin-, Mercapto-, Carboxy-, Hydroxygruppen und/oder organisch modifizierte Silane in Betracht.

15

Um die Verringerung des Volumens des therapeutischen Mittels 3 bei fort- schreitender Abgabe des therapeutischen Mittels 3 bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 zu kompensieren, ist das Durchlaß- element 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4, die mit dem zweiten Raumab- schnitt 12 des Aufnahmerraums 2 in Verbindung steht, derart ausgebildet, daß wenigstens ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem nicht dargestellten, das 20 Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 in den zweiten Raumabschnitt 12 eindringen und sich ggf. mit dem optional vorgesehenen Kompensationsmittel 13 vermischen kann. Je nach Ausbildung des Durch- laßelementes 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4 kann der genannte Eindring- 25 prozeß auch ohne das Kompensationsmittel 13 ablaufen. In jedem Fall verhin- dert das hier verschieblich ausgebildete Wandelement 10 dabei eine unge- wollte Verdünnung des therapeutischen Mittels 13 und wird entsprechend der Volumenveränderung in den Raumabschnitten 11 und 12 verschoben.

30

Bei dem Kompensationsmittel 13 kann es sich beispielsweise um eine Koch- salzlösung handeln.

35

Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß bei dem dargestellten Ausführungs- beispiel quasi eine doppelte Osmose erfolgt, einerseits tritt das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmerraum 2 aus und andererseits tritt ein geeigneter Stoff in den

Aufnahmeraum 2 durch die zweite Durchlaßöffnung 4 bzw. das dieser zugeordnete Durchlaßelement 5 in den Aufnahmeraum 2 ein.

Aus dem Vorgenannten ergibt sich weiter, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion eines geeigneten Stoffes aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper in den zweiten Raumabschnitt 12 vorgesehen ist. Insbesondere ist daher das Durchlaßelement 5 auf dieser Eintrittsseite (linke Seite in Fig. 1) gegenüber dem mindestens einen Durchlaßelement 5 auf der Austrittsseite (rechte Seite in Fig. 1) unterschiedlich – insbesondere hinsichtlich Porengröße, Porendichte sowie chemischer Modifizierung der Porenwandungen 7 – ausgebildet. Nachfolgend werden diesbezügliche Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Durch die Verwendung von z. B. organisch modifizierten Silanen kann die Polarität der Poren 6 in idealer Weise variiert werden. Weiter kann die Austrittsgeschwindigkeit der vom Implantat 1 abzugebenden Substanz – therapeutisches Mittel 3 oder mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 – durch die Porengröße, Porendichte sowie die chemische Modifizierung der Porenwandungen 7 gesteuert werden.

Wenn eine hydrophobe Substanz mit hoher Dosis, wie Steroide, trizyklische Antidepressiva o. dgl., vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind auf der Austrittsseite große Poren 6 mit hydrophober Innenbeschichtung und auf der Eintrittsseite kleine Poren 6 mit hydrophiler Innenbeschichtung zur Aufnahme von Wasser vorgesehen.

Wenn eine hydrophobe Substanz mit geringer Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind dementsprechend kleinere Poren 6 vorgesehen.

Wenn eine hydrophile Substanz mit hoher Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind vorzugsweise große, hydrophile Poren 6 auf der Austrittsseite und kleine, hydrophile Poren 6 zur Aufnahme von Wasser auf der Eintrittsseite vorgesehen.

5 Anstelle des vorzugsweise vorgesehenen, offenporigen Durchlaßelements 5 kann dem zweiten Raumabschnitt 12 bzw. der zweiten Durchlaßöffnung 4 auch ein nicht offenporiges Trennelement, wie eine porenfreie, beispielsweise semipermeable Membran, zugeordnet sein, durch das ein Stoffaustausch stattfinden kann.

10 Gegebenenfalls kann das Wandelement 10 auch vollständig entfallen, wenn eine Verdünnung des therapeutischen Mittels 3 unkritisch ist, beispielsweise wenn die Diffusion eines gewünschten Wirkstoffs durch das Durchlaßelement 5 aus dem Aufnahmerraum 2 nach außen zumindest nicht wesentlich durch eine Verdünnung beeinflußt wird. In diesem Fall ist der Aufnahmerraum 2 also nicht unterteilt. Das Kompensationsmittel 13 kann dann entsprechend entfallen.

15 Andererseits kann bei ausreichender Abdichtwirkung des Wandelements 10, beispielsweise in Form einer flexiblen Membran oder eines Balgs, das Implantat 1 im Bereich der zweiten Durchlaßöffnung 4 eine freie Strömung in und aus dem zweiten Raumbereich 12 durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch gestatten, das in die zweite Durchlaßöffnung 4 eingesetzte Durchlaßelement 5 also entfallen, so daß sich das Volumen des ersten Raumabschnitts 11 frei und bedarfsgerecht an das Volumen des therapeutischen Mittels 3 durch entsprechende Verschiebung und/oder Verformung des Wandelements 10 anpassen kann.

20 25 Gemäß einer weiteren Ausführungsalternative kann das Wandelement 10 insbesondere bei flexibler Ausbildung eine Außenwandung des Implantats 1 bzw. des Aufnahmerraums 2 bilden. In diesem Fall können der zweite Raumabschnitt 12, die zweite Durchlaßöffnung 4 mit zugeordnetem Durchlaßelement 5 und die zugeordnete Schutzabdeckung 15 vollständig entfallen.

30 35 Gegebenenfalls kann auch bei zumindest im wesentlichen starrer Ausbildung des Aufnahmerraums 2, also bei im wesentlichen unveränderlichem Volumen des Aufnahmerraums 2, lediglich eine Durchlaßöffnung 4 mit mindestens einem zugeordneten Durchlaßelement 5 genügen. In diesem Fall kann einerseits das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des thera-

peutischen Mittels 3 durch das Durchlaßelement 5 hindurch aus dem Aufnahmerraum 2 herausdiffundieren und andererseits ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 hindurch in den Aufnahmerraum 2 hineindiffundieren. Um diesen Ein- und Austritt durch das gleiche Durchlaßelement 5 zu ermöglichen, sind vorzugsweise eine bestimmte Anzahl von Poren 6 unterschiedlich ausgebildet und/oder unterschiedlich chemisch modifiziert im Vergleich zu den anderen Poren 6.

10 Alternativ kann aber ein Eintritt und Austritt auch bei nur gleichartig ausgebildeten und/oder chemisch modifizierten Poren 6 erfolgen.

15 Außerdem können einer Durchlaßöffnung 4 auch zwei nebeneinander angeordnete, also parallel geschaltete Durchlaßelemente 5 unterschiedlicher Ausbildung zugeordnet sein.

20 Bei unveränderlichem Volumen des Aufnahmerraums 2 ist es wesentlich, daß die Druckbelastung auf das verhältnismäßig spröde Durchlaßelement 5 minimal gehalten wird. Dementsprechend ist ein entsprechendes Gleichgewicht der Volumenströme in Austrittsrichtung und Eintrittsrichtung vorzusehen. Dies gilt sowohl bei lediglich einer Durchlaßöffnung 4 als auch bei mehreren Durchlaßöffnungen 4 mit optionaler Unterteilung durch ein Wandelement 10, wie in Fig. 1 dargestellt.

25 Bei Bedarf kann das Implantat 1 auch ein Septum 21, wie in Fig. 1 angedeutet, aufweisen. Das Septum 21 kann einem anfänglichen Einfüllen und/oder Nachfüllen des therapeutischen Mittels 3 oder des Kompensationsmittels 13 dienen. Gegebenenfalls können auch zwei oder mehr Septa 21 vorgesehen sein.

30 Bei dem Septum 21 handelt es sich um ein aus dem Stand der Technik bereits bekanntes Element, das eine Membran 22 aufweist, die von einer entsprechend angepaßten Kanüle zum Ein- bzw. Nachfüllen des Aufnahmerraums 2 durchstochen werden kann und sich anschließend wieder selbsttätig dicht verschließt.

5 Bedarfsweise können die Poren 6 insbesondere auf der Außenseite des Durchlaßelements 5 temporär, beispielsweise durch eine manuell lösbare oder sich im implantierten Zustand selbstätig lösende Abdeckung, insbesondere bei längerer Lagerung des Implantats 1, zu Schutzzwecken überdeckt sein. Hierfür eignet sich beispielsweise eine sterile Folie.

**Patentansprüche:**

- 5 1. Implantat (1) mit einem Aufnahmerraum (2) für ein therapeutisches und/oder mindestens einen Wirkstoff enthaltendes Mittel (3), wobei der Aufnahmerraum (2) mindestens eine Durchlaßöffnung (4) aufweist, in die ein Durchlaßelement (5) eingesetzt ist, durch welches das Mittel (3) den Aufnahmerraum (2) verlassen kann,

10 dadurch gekennzeichnet,

15 daß das Durchlaßelement (5) als ein Diffusionselement mit offenen Poren (6) mit einer Porengröße und/oder Porenwandung (7) ausgebildet ist, die zumindest im wesentlichen nur eine Diffusion des Mittels (3) und/oder mindestens eines Wirkstoffs des Mittels (3) durch das Diffusionselement gestattet, ohne eine freie Strömung durch das Durchlaßelement (5) zu ermöglichen, und/oder

20 daß das Durchlaßelement (5) offene Poren (6) mit Porenwandungen (7) aufweist, die zumindest bereichsweise chemisch modifiziert sind, um mit dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hinsichtlich des Durchtritts durch das Durchlaßelement (5) zu wechselwirken.

- 25 2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) membranartig oder folienartig ausgebildet ist.

- 30 3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist und/oder eine Dicke von maximal 50 µm, insbesondere maximal 5 µm, aufweist.

- 35 4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) zumindest im wesentlichen aus Keramik bzw. zumindest im wesentlichen aus vorzugsweise durch Anodisieren hergestelltem Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/ oder Titanoxid besteht.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) von mindestens einem vorzugsweise gitterartigen Halteelement (8) flächig abgestützt, insbesondere zwischen zweien gehalten ist.
- 10 6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in die Durchlaßöffnung (4) zwei Durchlaßelemente (5) nacheinander eingesetzt sind.
- 15 7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen gleichmäßig und/oder mit einer Flächendichte von  $10^8$  bis  $10^{11}/\text{cm}^2$  über das Durchlaßelement (5) verteilt sind.
- 20 8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen zylindrisch und/oder zueinander beabstandet und/oder gleichförmig ausgebildet sind und/oder im wesentlichen senkrecht zur Erstreckungsebene durch das Durchlaßelement (5) verlaufen und/oder jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten aufweisen.
- 25 9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Porendurchmesser im Mittel weniger als 500 nm, vorzugsweise weniger als 250 nm, insbesondere 250 bis 20 nm, beträgt.
10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) insbesondere außenseitig temporär überdeckt bzw. verschlossen sind.
- 30 11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur chemischen Modifizierung die Porenwandungen (7) zumindest bereichsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen, wie Amin-, Mercapto-, Carboxy- und/oder Hydroxygruppen, und/oder organisch modifizierten Silanen, versehen sind.

- 5            12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wandelement (10) zur Abgrenzung des Aufnahmerraums (2) aufweist, so daß das Volumen des Aufnahmerraums (2) veränderlich, insbesondere je nach Verringerung des Volumens des darin befindlichen Mittels (3) ver-  
ringerbar ist.
- 10           13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wandelement (10) aufweist, das den Aufnahmerraum (2) unterteilt in einen ersten, mit einer ersten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumabschnitt (11) für das Mittel (3) und in einen zweiten, mit einer zweiten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumab-  
schnitt (12) für ein Kompensationsmittel (13), so daß das Volumen des ersten Raumabschnitts (11) veränderlich, insbesondere je nach Verringe-  
rung des Volumens des darin befindlichen, therapeutischen Mittels (3) verringierbar ist.
- 15           14. Implantat nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Wandelement (10) membranartig, balgartig und/oder kolbenartig, insbe-  
sondere im Aufnahmerraum (2) verschieblich, ausgebildet ist.
- 20           15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das Implantat (1) zwei separate, den Aufnahmerraum (2) nach außen öffnende Durchlaßöffnungen (4) aufweist, wobei in eine Durchlaßöffnung (4) ein erstes Durchlaßelement (5) und in die andere Durchlaßöffnung (4) ein vorzugsweise porenfreies Trennelement, wie eine semipermeable Membran, oder ein zweites Durchlaßelement (5) eingesetzt sind, wobei das erste Durchlaßelement (5) und das Trennele-  
ment bzw. das zweite Durchlaßelement (5) so ausgebildet sind, daß sie mit dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hin-  
sichtlich des Durchtritts unterschiedlich wechselwirken, insbesondere derart, daß das Mittel (3) und/oder mindestens ein Wirkstoff des Mittels (3) durch das erste Durchlaßelement (5) aus dem Aufnahmerraum (2)
- 25
- 30
- 35

entweichen und daß mindestens ein Stoff, beispielsweise Wasser, durch das Trennelement bzw. das zweite Durchlaßelement (5) in den Aufnahmerraum (2) eindringen kann.

- 5 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) einen länglichen, insbesondere im wesentlichen zylindrischen Grundkörper (14) aufweist.
- 10 17. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Durchlaßöffnung (4) an einem Stirnende eines Grundkörpers (14) ausgebildet ist, wobei vorzugsweise eine Schutzabdeckung (15) am Grundkörper (14) über einem in die Durchlaßöffnung (4) eingesetzten Durchlaßelement (5) oder Trennelement, insbesondere mittels Preßsitz und/oder lösbar, angebracht ist.
- 15 18. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein Septum (21) aufweist, das mit dem Aufnahmerraum (2) und/oder mindestens einem Raumabschnitt (11, 12) des Aufnahmerraums (2) in Verbindung steht.

20

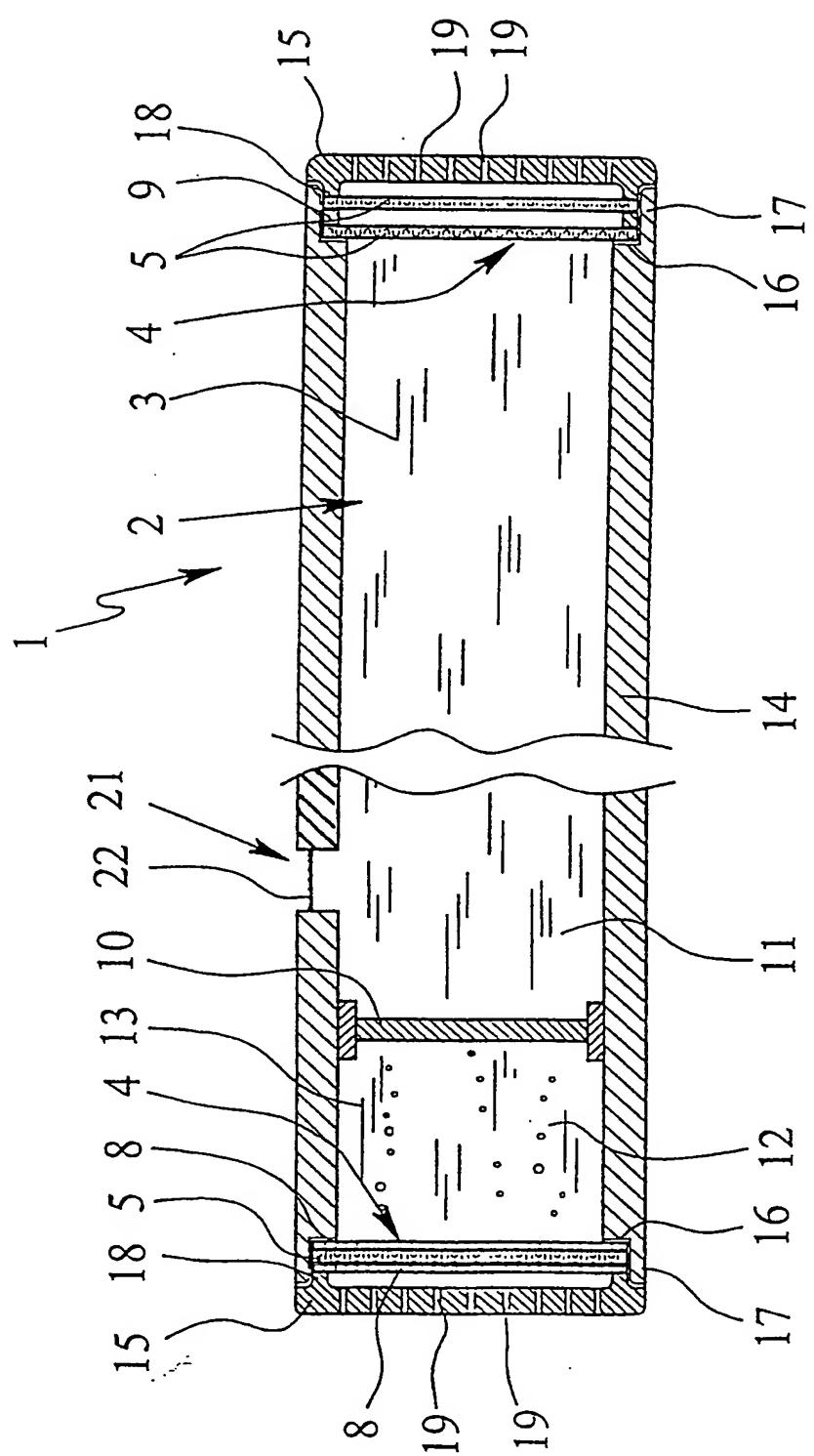


Fig. 1

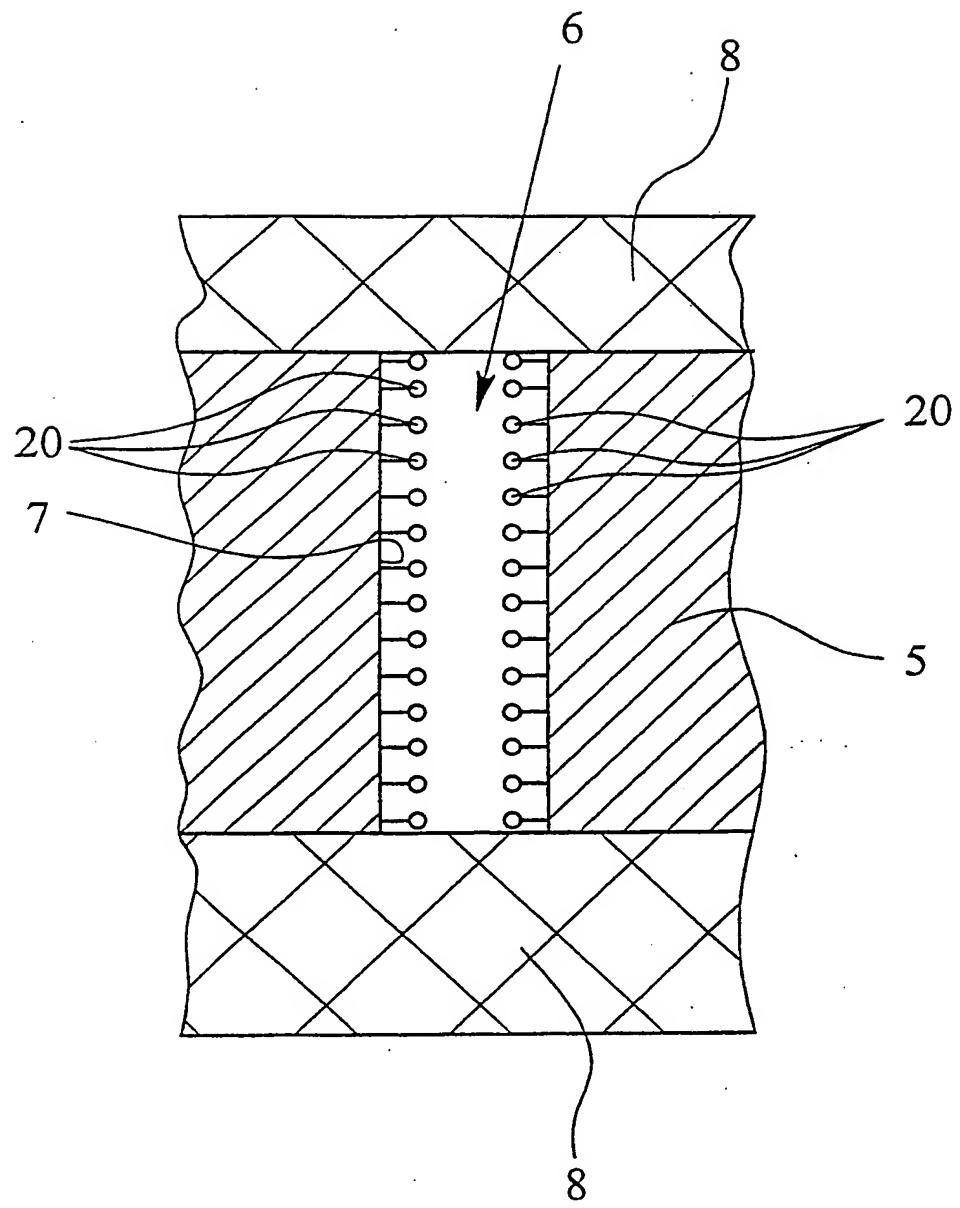


Fig. 2

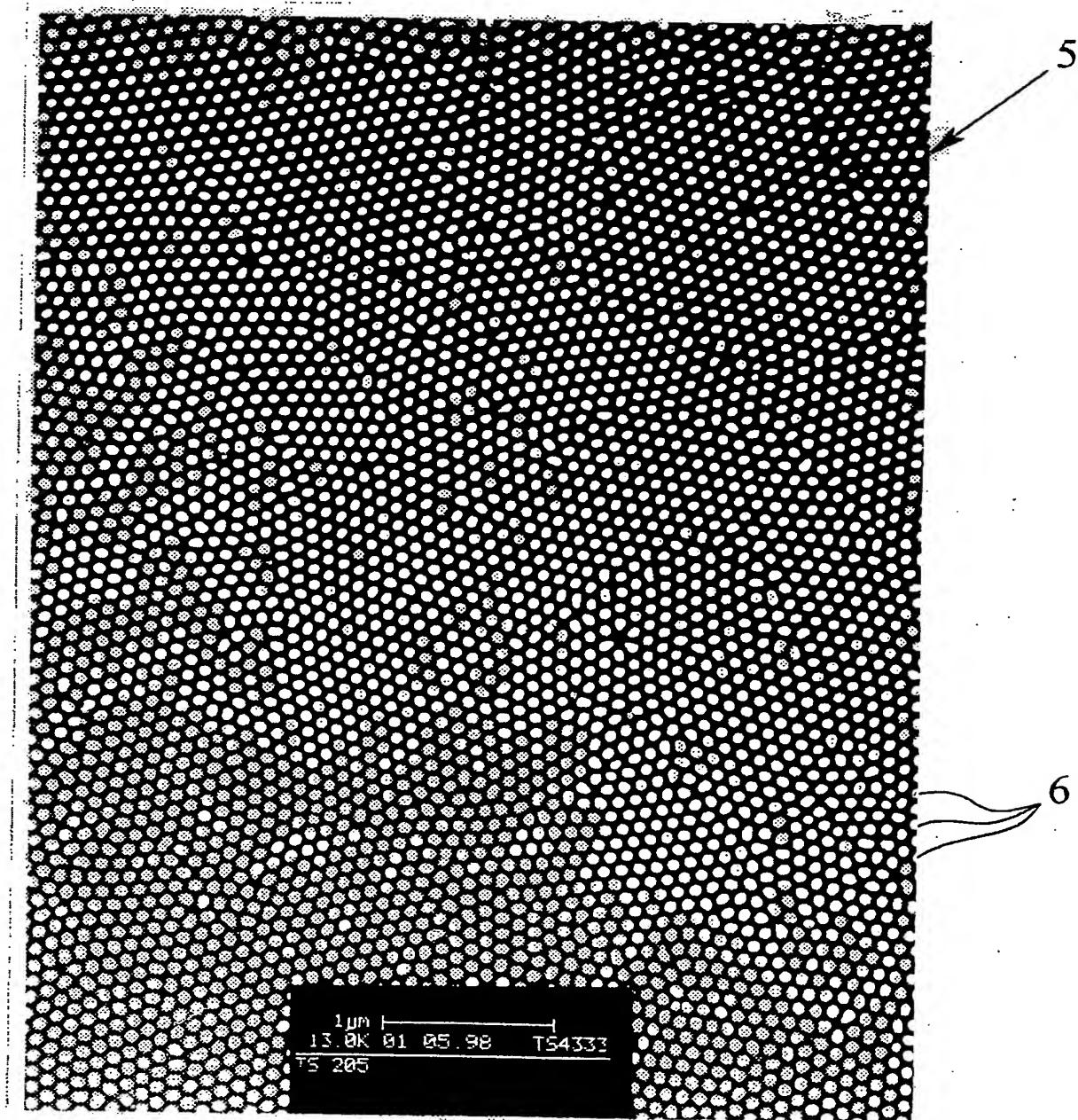


Fig. 3

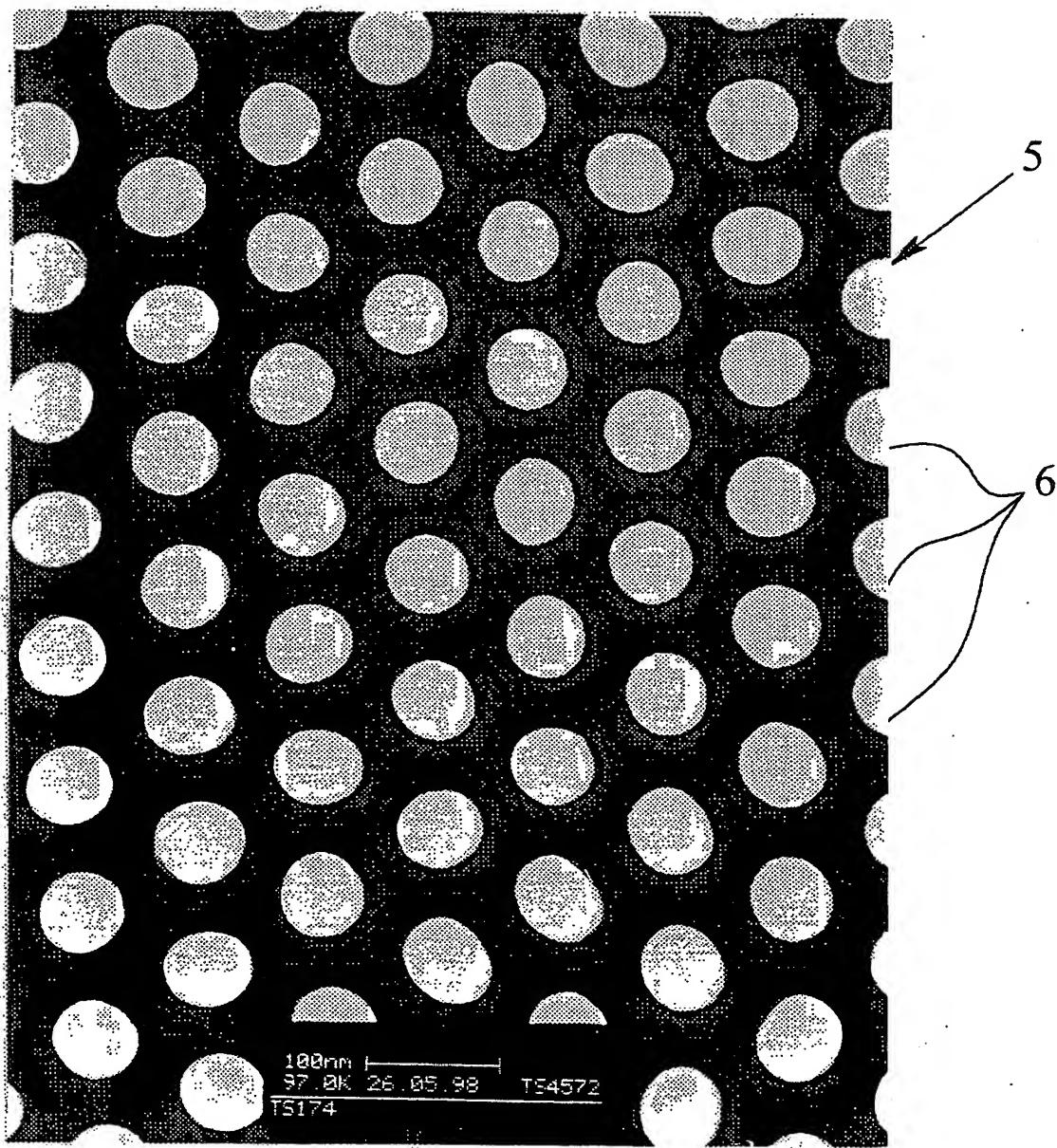


Fig. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No  
PCT/EP 00/01287

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61M31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61M A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) column 10, line 43 - line 68; figures ---	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) column 2, line 57 -column 3, line 46; figures ---	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29 October 1976 (1976-10-29) column 8, line 25 - line 42; figures ---	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5 November 1991 (1991-11-05) column 6, line 19 - line 63; figures ---	1, 12-14, 16 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 June 2000

30/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kousouretas, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. 37 Application No  
PCT/EP 0/01287

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19 March 1991 (1991-03-19) column 8, line 28 - line 68; figures -----	1-3, 12-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte [REDACTED] Application No  
PCT/EP90/01287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5008112	A 16-04-1991	NONE	
US 3946734	A 30-03-1976	NONE	
CH 580961	A 29-10-1976	NONE	
US 5062841	A 05-11-1991	NONE	
US 5000957	A 19-03-1991	US 4844984 A 04-07-1989 US 4595583 A 17-06-1986 US 4624945 A 25-11-1986 US 4772474 A 20-09-1988 MX 9203783 A 01-09-1992 AU 571400 B 14-04-1988 AU 3924285 A 26-09-1985 BE 901941 A 01-07-1985 CA 1221587 A 12-05-1987 DE 3509410 A 26-09-1985 ES 540185 D 16-11-1985 ES 8602388 A 16-03-1986 FR 2561103 A 20-09-1985 GB 2155787 A, B 02-10-1985 IT 1185795 B 18-11-1987 JP 1911626 C 09-03-1995 JP 6041406 B 01-06-1994 JP 60236665 A 25-11-1985 MX 9203734 A 01-09-1992 MX 9203737 A 01-09-1992 MX 161579 A 12-11-1990 NL 8500697 A 16-10-1985 NZ 210601 A 08-01-1988 US 4927633 A 22-05-1990 US 4692336 A 08-09-1987 US 4684524 A 04-08-1987 US 4612186 A 16-09-1986 US 4717566 A 05-01-1988 ZA 8409802 A 28-08-1985 AR 240399 A 30-04-1990 AU 591511 B 07-12-1989 AU 6069786 A 12-02-1987 BE 905249 A 01-12-1986 BR 8603678 A 10-03-1987 CA 1278968 A 15-01-1991 DE 3625915 A 19-02-1987 ES 556303 D 16-10-1987 ES 8800042 A 01-01-1988 FR 2585950 A 13-02-1987 GB 2178659 A, B 18-02-1987 IT 1195818 B 27-10-1988 JP 2113257 C 21-11-1996 JP 8018972 B 28-02-1996 JP 62039518 A 20-02-1987 NL 8601971 A 02-03-1987 NZ 216991 A 27-09-1989 US 4717568 A 05-01-1988 US 4717718 A 05-01-1988 US 4729793 A 08-03-1988 ZA 8605914 A 29-04-1987	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte  des Aktenzeichen  
PCT/ 00/01287

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61M31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61M A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16. April 1991 (1991-04-16) Spalte 10, Zeile 43 - Zeile 68; Abbildungen	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30. März 1976 (1976-03-30) Spalte 2, Zeile 57 - Spalte 3, Zeile 46; Abbildungen	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29. Oktober 1976 (1976-10-29) Spalte 8, Zeile 25 - Zeile 42; Abbildungen	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5. November 1991 (1991-11-05) Spalte 6, Zeile 19 - Zeile 63; Abbildungen	1, 12-14, 16
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juni 2000	30/06/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Kousouretas, I

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter  
PCT/EP/00/01287

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19. März 1991 (1991-03-19) Spalte 8, Zeile 28 – Zeile 68; Abbildungen	1-3, 12-16

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Inter  
 Aktenzeichen  
 PCT/00/01287

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 5008112 A	16-04-1991	KEINE		
US 3946734 A	30-03-1976	KEINE		
CH 580961 A	29-10-1976	KEINE		
US 5062841 A	05-11-1991	KEINE		
US 5000957 A	19-03-1991	US 4844984 A US 4595583 A US 4624945 A US 4772474 A MX 9203783 A AU 571400 B AU 3924285 A BE 901941 A CA 1221587 A DE 3509410 A ES 540185 D ES 8602388 A FR 2561103 A GB 2155787 A, B IT 1185795 B JP 1911626 C JP 6041406 B JP 60236665 A MX 9203734 A MX 9203737 A MX 161579 A NL 8500697 A NZ 210601 A US 4927633 A US 4692336 A US 4684524 A US 4612186 A US 4717566 A ZA 8409802 A AR 240399 A AU 591511 B AU 6069786 A BE 905249 A BR 8603678 A CA 1278968 A DE 3625915 A ES 556303 D ES 8800042 A FR 2585950 A GB 2178659 A, B IT 1195818 B JP 2113257 C JP 8018972 B JP 62039518 A NL 8601971 A NZ 216991 A US 4717568 A US 4717718 A US 4729793 A ZA 8605914 A	04-07-1989 17-06-1986 25-11-1986 20-09-1988 01-09-1992 14-04-1988 26-09-1985 01-07-1985 12-05-1987 26-09-1985 16-11-1985 16-03-1986 20-09-1985 02-10-1985 18-11-1987 09-03-1995 01-06-1994 25-11-1985 01-09-1992 01-09-1992 12-11-1990 16-10-1985 08-01-1988 22-05-1990 08-09-1987 04-08-1987 16-09-1986 05-01-1988 28-08-1985 30-04-1990 07-12-1989 12-02-1987 01-12-1986 10-03-1987 15-01-1991 19-02-1987 16-10-1987 01-01-1988 13-02-1987 18-02-1987 27-10-1988 21-11-1996 28-02-1996 20-02-1987 02-03-1987 27-09-1989 05-01-1988 05-01-1988 08-03-1988 29-04-1987	

This Page Blank (uspto)